

**Die Persistenz
des Normoblastenkerns, eine
Entwicklungsstörung der
Erythropoese**

Klemens Oefelein

Druck: Anneliese Schubert, München 5, Corneliusstraße 21, Telefon 21777

Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER II. MEDIZINISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Professor Dr. Dr. G. BODECHTEL

DIE PERSISTENZ DES NORMOBLASTENKERNS, EINE
ENTWICKLUNGSSTÖRUNG DER ERYTHROPOESE

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Klemens Oefelein
aus Chemnitz

München 1959



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Professor Dr. Dr. G. BODECHTEL

Dekan: Professor Dr. K. KOLLE

Tag der mündlichen Prüfung: 20. 3. 1959

Ungefähr zur gleichen Zeit, in der sich bei den Erythroblasten das Hämoglobin bildet, tritt in ihnen noch eine zweite Substanz auf, die sich mit basischen Farbstoffen anfärben lässt. Diese Substanz ist während des ganzen Normoblastenstadiums in der Zelle nachweisbar und noch kurze Zeit darüber hinaus, wenn die Zelle ihren Kern schon verloren hat. Mikroskopisch ist sie in einer charakteristischen Anordnung feiner Granula, die durch fädige Strukturen miteinander verbunden sind, eingelagert.

Heilmeyer teilt diese Reticulozyten folgendermassen ein:

Gruppe 0: Kernhaltige Reticulozyten. Die Substantia granulofilamentosa (im Folgenden Sgf) als dichtes Netz in der Nähe des Kerns.

Gruppe I: Knäuelformen. Die Sgf als dichtes Netzwerk mit eingelagerten Granula in der Mitte des Erythrozyten.

Gruppe II: Netzform. Auflockerung der reticulären Substanz und Ausbreitung über die ganze Zelle.

Gruppe III: Unvollständige Netzform. Beginn der Auflösung der Sgf. Bruchstücke des Netzes.

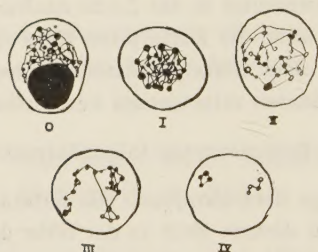
Gruppe IV: Ausreifungsformen. Die Sgf ist fast völlig aufgelöst, nur vereinzelte Netzstücke oder Granula sind vorhanden. Diese Gruppe bildet das Ende des Ausreifungsprozesses.

Die prozentuale Verteilung der Gruppen im peripheren Blut sieht nach Heilmeyer dabei folgendermassen aus:

Gruppe 0	: 0	
Gruppe I	: 0, 1	
Gruppe II	: 0, 8	bezogen auf 1000 Erythrozyten
Gruppe III	: 1, 5	
Gruppe IV	: 5, 6	

Die Gruppen 0 und I kommen also normalerweise nur im Knochenmark vor.

REIFUNGSSTADIEN NACH HEILMEYER



O = NORMOPLAST I = KNÄUELFORM II = NETZFORM

III = UNVOLLSTÄNDIGE NETZFORM IV = KÖRNCHENFORM O. AUSREIFUNGSF.

Ein direkter Beweis, dass die einzelnen Typen eine fortschreitende Entwicklung des Netzes im Sinne einer Auflösung durchmachen, wurde von Heath und Daland geführt. Dabei wurde Blut in vitro bei Körpertemperatur gehalten, und es konnte gleichzeitig mit der Verringerung der jüngeren Reticulozytenstufen ein entsprechendes Ansteigen der reiferen Formen festgestellt werden. Die Frage nach der Dauer dieses Stadiums wurde von Riddle, Seyfarth, Morawitz und Denecke, Heath und Daland überprüft und übereinstimmend als zwischen 1 und 4 Tagen liegend, ermittelt. Die Reticulozytenzahl ändert sich über Wochen und Monate hinaus nicht sonderlich, wenn das Blut im Eisschrank aufbewahrt wird. (Pepper). Die jüngeren Formen verschwinden dabei zuerst. Nach 48 Stunden sind nur noch die Formen III und IV vorhanden. Nach Plum spielt auch das Medium, in dem die Reticulozyten suspendiert sind, bei der Ausreifung eine grosse Rolle. Der Reifungsindex ist dabei bei verschiedenen untersuchten Tieren unterschiedlich gross. Individuen mit einem niedrigen Reifungsindex im Serum haben hohe Reticulozytenzahlen. Kaninchen und Mäuse haben z.B. eine hohe Reticulozyten-

zahl und einen relativ geringen Gehalt an Reifungssubstanzen in ihrem Plasma. Der höchste Reifungsindex wurde dagegen bei Rindern gefunden. Diese Tiere haben überhaupt keine Reticulozyten im peripheren Blut. Plum versuchte auch die Reifungssubstanzen chemisch zu isolieren. Ausgehend vom Leberextrakt fand er dabei einen thermostabilen Faktor (ein l = Tyrosin) und einen thermolabilen Faktor, der auch aus Magen und Duodenumextrakt gewonnen werden konnte, dessen chemische Struktur er jedoch nicht fand.

Es erhebt sich nun zuerst die Frage nach dem Wesen dieser Sgf.

Elektronenmikroskopisch (C. Wolpers, M. Bessis u. a.) und durch Stoffwechseluntersuchungen (Jung u. a.) kann die Sgf von ähnlichen, durch Vitalfärbungen darstellbaren, Innenkörpern ohne weiteres getrennt werden.

Ist die Sgf nur ein Kunstprodukt, das beim Färben aus vorher diffus in der Zelle verteilten Substanzen netzförmig ausfällt, oder liegt ihr eine reele Struktur zu Grunde? Kosenow u. a. halten sie für ein Kunstprodukt, das durch Konzentrationsänderungen und Änderungen des p_H zu Stande kommt. Heckner glaubt auf Grund von Dunkelfeldbeobachtungen nicht an ein Kunstprodukt. Simmel fand schon 1931 im noch nicht angefärbten Präparat Zellen, aus deren Innerem er beim Anstechen netzartige Gebilde isolieren konnte. Im Phasenkontrastmikroskop konnte Brecher, besonders im hypotonen Medium, eine Innenstruktur beobachten, die deutliche Brownsche Molekularbewegungen zeigte. Ruhenstroh - Bauer glaubt jedoch nicht, dass diese Innenstruktur gleichbedeutend mit der durch basische Farbstoffe anfärbbaren sei. Wird nämlich reticulozytenreiches Blut in Digitonin hämolysiert und die Aufschwemmung anschliessend mit einem basischen Farbstoff versetzt, färben sich jetzt die Reticulozytenschatten nicht an. Es treten aber kleine Farbniederschläge auf, die sich ganz deutlich an der Oberfläche der Schatten befinden. Werden angefärbte Reticulozyten dagegen in gleicher Weise hämolysiert, so bleibt die angefärbte Struktur im Inneren der Schatten.

Shingawa (1949) konnte das Reticulum mit Osmiumsäure anfärben, das zeigt hohe Affinität des Reticulums im nassen Präparat zu lipophilen Farbstoffen.

Watson (1937/38) hielt das Reticulum für identisch mit Protoporphyrin, das in jungen Erythrozyten zur Zeit der Hämoglobinsynthese gefunden wird.

Seine Meinung basiert auf einer nahezu gleichen Affinität des Reticulums einerseits und des Protoporphyrins andererseits zu basischen Farbstoffen. Auch die Beobachtung des Reticulozytensturzes nach Injektion einer spezifischen Eisenverbindung weist in gleicher Richtung. Schon 1936 zeigte jedoch Casperson die Identität der basophilen Substanz und der Nukleinsäure. Er konnte die UV Absorption des Reticulums bei 2600 Angström beobachten. Dustin stellte dann 1944 die Behauptung auf, das Reticulum sei Ribonukleinsäure, da es seine basischen Eigenschaften nach Zusatz von Ribonuklease verliert. Holloway und Ripley wiesen 1952 nach, dass eine 1 %ige Lösung von isolierter Ribonucleinsäure aus Reticulozyten, die den überwiegenden Teil der Nukleinsäuren dieser Zellen ausmacht, bei Zusatz der Farbstoffe ebenfalls eine Fällung ergibt. Der durchschnittliche Gehalt an Ribonukleinsäure ist beim mittelreifen Reticulozyten etwa 10 mal grösser als beim ausgereiften. (Ruhestroh - Bauer und Hermann). Diese und andere Beobachtungen sprechen dafür, dass zwar im Reticulozyten eine präformierte Substanz vorhanden ist, dass diese selbst aber mit üblichen Farbstoffen nicht anfärbbar ist, sondern, dass sich im Inneren der Erythrozyten Ribonukleinsäure in gelöster Form befindet, und, dass diese bei Eintritt des Farbstoffes in das Innere der Zelle an den präformierten Stellen niedergeschlagen wird. (Coutelle und Rappoport). Seno und Mitarbeiter konnten diese Ergebnisse bestätigen. Sie fanden weiterhin bei der Mikroveraschung einen beträchtlichen Aschengehalt. Die basophile Substanz des Cytoplasmas jeder beliebigen ribonukleinsäurehaltigen Zelle ergibt ebenfalls Asche, die hauptsächlich aus Ca oder Mg besteht. Weiterhin konnten sie die gleiche Bildung des Reticulums wie bei der Vitalfärbung der Reticulozyten auch durch den dehydratisierenden Effekt von Äther bzw. durch Einwirkung hypertotonischer Na NO_3 Lösung nachweisen. Es wurde dann ausgestrichen und nach Giemsa gefärbt. Da Na NO_3 mit Ribonukleinsäure keine Fällung gibt, wird die Bildung des Reticulums durch dehydratisierende Massnahmen auf die Dehydratation des Faserproteins der Reticulumsubstanz zurückzuführen sein. Das Reticulum der Reticulozyten ist also wohl am besten als Koagulat, das aus den Residuen der Zytoplasmafibrillen, einer submikroskopisch organisierten Einheit des Zytoplasmas und aus Ribonukleinsäure, Lipoiden, Atmungsfermenten, Ca und Mg und Faserproteiden besteht, zu bezeichnen. (S. Seno).

Peters deutet die Sgf als Mitochondrien. Mitochondrien sind in ständiger schlängelnder oder kreisender Bewegung befindliche winzige Fädchen, deren Zahl je nach Zellart, Funktionszustand bzw. Lebensbedingungen der Zelle schwankt. Embryonale sowie secernierende Zellen z. B. enthalten besonders viele, vorzugsweise mit mechanischen Schutzfunktionen betraute Epithelzellen, nur einzelne Mitochondrien, geschädigte und absterbende Zellen fallen durch Mitochondrienarmut auf. Erstaunlich ist die Neigung dieser Gebilde zu Gestaltwechsel, der bei Drüsenzellen während zyklischer Veränderungen auftritt, ferner aber als Reaktion auf schädigende Eingriffe in das Leben der Zelle, etwa durch Milieuveränderungen, beobachtet wird. Die geschlängelten Fadenkörner können sich zu plumpen Stäbchen verkürzen oder in Körnchen zerfallen, die sich zu Ketten aufreihen. In anderen Fällen quellen die Mitochondrien zu tropfigen Einschlüssen auf. Am Aufbau der Mitochondrien sind Eiweisskörper und Lipide beteiligt. Auf dem Lipoidgehalt beruht ihre Darstellbarkeit mit Osmiumsäure. Welche funktionelle Bedeutung den Mitochondrien zukommt, ist nicht sicher. Ohne selbst in Sekretstoffe überzugehen, scheinen sie in Drüsenzellen an der Bereitung von Sekreten teilzunehmen. Der zyklische Wechsel des Mitochondrienbildes in secernierenden Zellen spricht zu Gunsten dieser Anschauung. Die für den Zellstoffwechsel erforderlichen Fermente Amylase, Oxydase und Warburgsches Atmungsferment sind offensichtlich an die Mitochondrien gebunden, ihre Zerstörung hat die Einstellung der Zellatmung zur Folge. (Bargmann).

Ob die elektronenmikroskopisch nachweisbaren Vakuolen des Reticulums den Mitochondrien entsprechen, wird umstritten. F. Jung, H. Rind und H. Stobbe beobachteten eine auffallende Homogenität des Vakuoleninhalts, wie sie für Mitochondrien nicht charakteristisch ist.

Andererseits sind am Aufbau sowohl der Mitochondrien als auch der Sgf Eiweisskörper und Lipide beteiligt. Die Sgf tritt erstmalig in den polychromatischen Normoblasten auf, also zu einem Zeitpunkt, in dem sich das Hgb zu bilden beginnt. Danach scheint doch ein Parallelismus zwischen der Wirkungsweise der Mitochondrien und der Sgf zu bestehen.

Reife Erythrozyten haben nur eine sehr geringe Atmung. Ihren Energiebedarf decken sie durch Glykolyse, die praktisch ausschliesslich über das klassische Schema von Embden und Meyerhof verläuft (Bernstein), wie das die Isolierung von Zwischenprodukten und Enzymen deutlich zeigt. Reti-

culozyten haben eine 20 - 40 mal stärkere Atmung. Sie oxydieren Pyruvat und alle Glieder des Zitronensäurezyklus. Da ihre Atmung durch Blausäure und Kohlenmonoxyd hemmbar ist, und sich die Atmungshemmung durch Kohlenmonoxyd als lichtempfindlich erwies, ist anzunehmen, dass sie über das Zytochrom - Zytochromoxydasesystem verläuft. Die Hemmung der Atmung durch Malonat und die Aufhebung der Hemmung durch Fumarat, sowie die Oxydation der Glieder des Zitronensäurezyklus zeigen, dass dieser Stoffwechselzyklus in den Reticulozyten abläuft, (Rappoport und Hofmann).

In den reifen Säugetiererythrozyten ist das Hgb dem Stoffwechsel entzogen. Dasselbe gilt auch für das Stromaeiweiss. Dagegen liess sich in den Reticulozyten eine Synthese von Hgb, und zwar sowohl der prosthetischen Gruppe als auch des Globinanteils nachweisen. Borsook und Mitarbeiter bestimmten 1952 den Einbau von Aminosäuren mit radioaktivem Kohlenstoff (C^{14}) in Reticulozyten, die im Plasma suspendiert waren. Nach Holloway und Ripley ist der Gehalt an Ribonukleinsäure der den Einbau radioaktiver Aminosäuren begrenzende Faktor. Koritz und Chantrenne finden dagegen keine Parallelität zwischen Ribonukleinsäuregehalt und Umfang des Aminosäureeinbaus. Sie nehmen daher an, dass die Ribonukleinsäure weniger zum Aminosäureeinbau, als zum Umbau unspezifischer Proteinorstufen in die spezifischen Proteine benötigt wird.

Nach Beobachtung von Jung und Mitarbeiter (1958) scheint es allerdings so zu sein, dass in 50 % der Fälle von hämolytischem Ikterus Reticulozyten vorliegen, die sich sowohl elektronenmikroskopisch, als auch in ihrem Stoffwechselverhalten von den normalen Reticulozyten unterscheiden. Diese gleichen vielmehr den basophil granulierten Erythrozyten und wären als Pseudo-Reticulozyten im Sinne Wolfers anzusprechen.

Im normalen Knochenmark geht die Entwicklung vom unreifen Normoblasten über den reticulierten Normoblasten zur Knäuelform, und erst dann breitet sich das Knäuel zu einem die ganze Zelle füllenden Netz aus. Diese Form, die nach Heilmeyer der Stufe II und III entspricht, ist der ausschwemmungsfähige Reticulozyt. Heilmeyer zeigt, dass die Reticulozyten das Knochenmark normalerweise erst verlassen, wenn sie die Stufe III und IV erreicht haben. Das trifft auch normalerweise zu. Erstmals beobachtete jedoch Magdalena Ungricht 1938 bei Fällen von perniziöser Anämie und bei Polycythämia vera im Sternalmark orthochromati-

sche Normoblasten ohne Sgf. Diese Beobachtungen konnten von Kinkel und Mitarbeiter sowie von Buding für die perniciöse Anämie bestätigt werden. Livadas fand bei mit Saponin vergifteten Kaninchen reichlich Normoblasten im Blut, die keine Sgf aufwiesen. Er deutete diese Erscheinung als überstürzte Reifung, wobei das Reticulozytenstadium übersprungen worden sei. Das Vorkommen nicht reticulierter Normoblasten spricht jedoch nicht unbedingt dagegen, dass jeder Normoblast einmal ein Reticulozytenstadium durchmacht. M. Ungricht hält es für wahrscheinlich, dass die Erythrozyten entweder länger im Mark zurückgehalten werden, oder, dass ihre Ausreifung verzögert wird, weil z.B. bei Polycythämia vera nie ein Erythrozytendefizit in der Peripherie, also auch kein Knochenmarksreiz zur Ausschwemmung in die Peripherie vorliegt.

Ein Ziel der vorliegenden Arbeit sollte darin liegen, das Vorkommen nicht reticulierter Normoblasten bei verschiedenen Krankheitsbildern und in einer Reihe von normalen Fällen zu überprüfen, und einen Beitrag zur Deutung dieses Phänomens zu leisten.

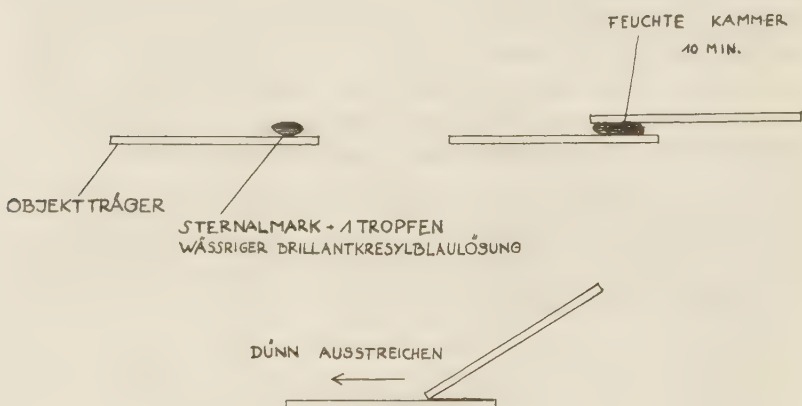
Zur Methodik:

Auf dem äusseren Drittel eines Objektträgers wird ein Bröckelchen Sternalmark, das in der üblichen Weise entnommen wurde, aufgetragen, etwas ausgestrichen, mit einem Tropfen wässriger Brillant- Kresylblau-Lösung versetzt und mit einem zweiten Objektträger überlappend zugeeckt, sodass sich eine Art feuchte Kammer bildet. Nach 10 Minuten werden die beiden Objektträger auseinandergenommen und der breiige Inhalt der feuchten Kammer auf den noch freien Flächen beider Objektträger möglichst dünn verstrichen. Anschliessend wird in der üblichen Weise nach Giemsa weiter gefärbt.

Bei der Auszählung kann man sich dabei nicht mehr der Heilmeyerschen Einteilung in die Gruppen 0 - IV bedienen. Gerade in den pathologischen Fällen liegen ja Verschiebungen zwischen Kern und Reticulum vor. Deshalb erwies sich bei der Auszählung eine Einteilung der Normoblasten in 3 Klassen als zweckmässig.

- A = Normalreticulierte Normoblasten
 B = Normoblasten mit Netzresten
 C = Normoblasten ohne jede Netzbildung

In den einzelnen Präparaten wurden jeweils 200 Normoblasten nach diesen Gesichtspunkten differenziert.



I. Normale Sternalmarkspunktate:

1. 200 Normoblasten Klasse A

0	"	"	B
0	"	"	C

2. 200 " " " A

0	"	"	B
0	"	"	C

3. 199 " " " A

0	"	"	B
1	"	"	C

II. Sternalmarkspunktat bei einer Verdrängungsanämie: (Lymphadenose)

4. 198 Normoblasten Klasse A

2	"	"	B
0	"	"	C

III. Sternalmarkspunktat bei einer Eisenmangelanämie:

5.	194	Normoblasten	Klasse	A
	3	"	"	B
	3	"	"	C

IV. Sternalmarkspunktate bei Polycythämie:

6.	198	Normoblasten	Klasse	A
	2	"	"	B
	0	"	"	C
7.	199	"	"	A
	0	"	"	B
	1	"	"	C

V. Sternalmarkspunktate bei Plasmocytom:

8.	165	Normoblasten	Klasse	A	Relativ viele Jolly Körperchen, die Sgf - freien Zellen zumeist mit stark pyknotischem Kern. Eosinophilie
	28	"	"	B	
	7	"	"	C	
9.	176	"	"	A	
	11	"	"	B	
	13	"	"	C	

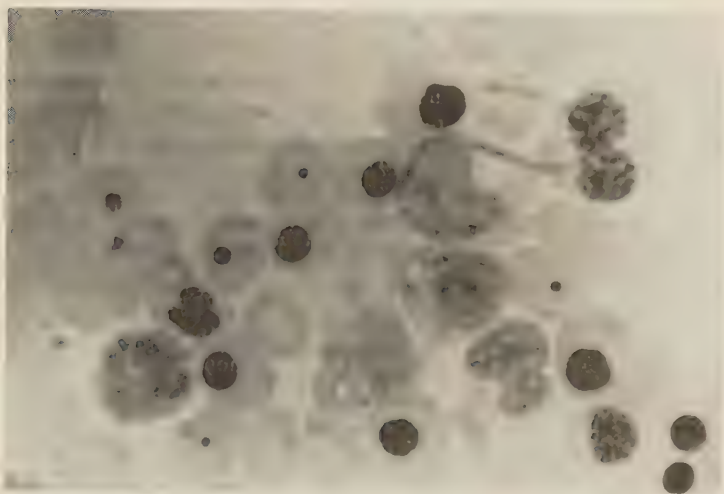
VI. Sternalmarkspunktate bei hämolytischem Ikterus:

10.	154	Normoblasten	Klasse	A	Erworbener hämolytischer Ikterus (Coombstest + 1 : 1024 Coombs- serum - Asid). Viele grosse Zellen mit stark zerklüfteten Kernfragmen- ten. Jolly - Körperchen, Eosino- philie.
	32	"	"	B	
	14	"	"	C	
11.	150	"	"	A	Angeborener hämolytischer Ikterus.
	32	"	"	B	
	18	"	"	C	
12.	32	"	"	A	Angeborener hämolytischer Ikterus bei einem Kind.
	9	"	"	B	
	159	"	"	C	

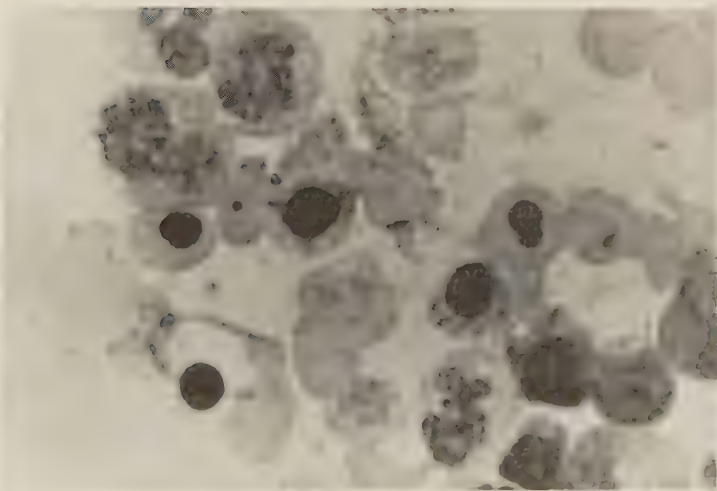
VII. Sternalmarkspunktate bei perniziöser Anämie:

13.	59	Normoblasten	Klasse	A	Viele zerklüftete Zellkerne in den Normoblasten, Jollykörperchen.
	44	"	"	B	
	97	"	"	C	
14.	65	"	"	A	
	18	"	"	B	
	117	"	"	C	
15.	96	"	"	A	
	24	"	"	B	
	80	"	"	C	
16.	70	"	"	A	
	8	"	"	B	
	122	"	"	C	
17.	141	"	"	A	Anbehandelter Fall
	39	"	"	B	
	20	"	"	C	
18.	115	"	"	A	
	16	"	"	B	
	69	"	"	C	
19.	108	"	"	A	
	28	"	"	B	
	64	"	"	C	

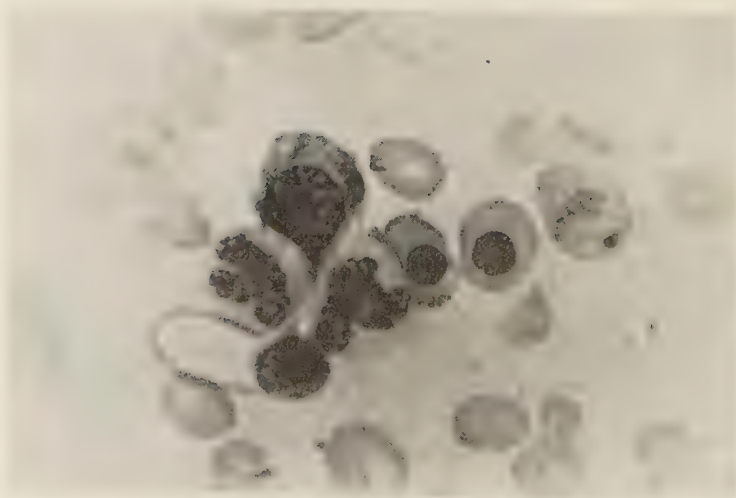
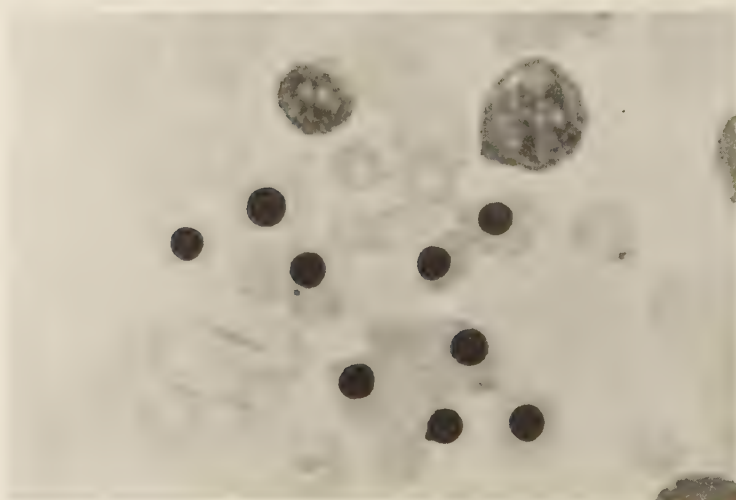
Sternalmarkspunktat bei perniziöser Anämie

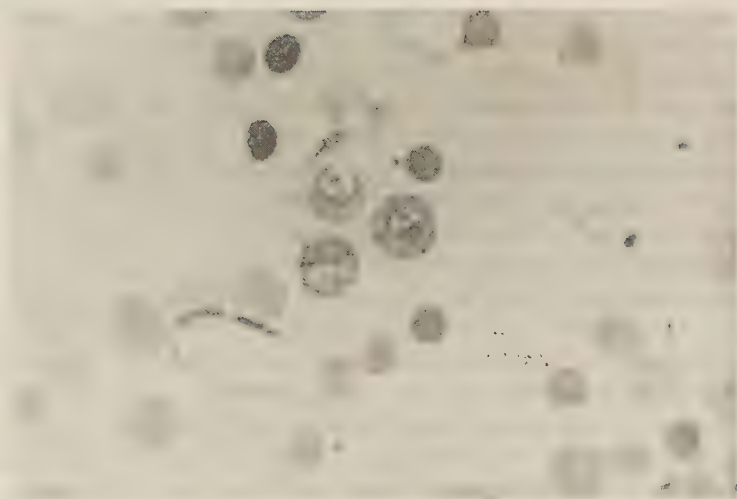
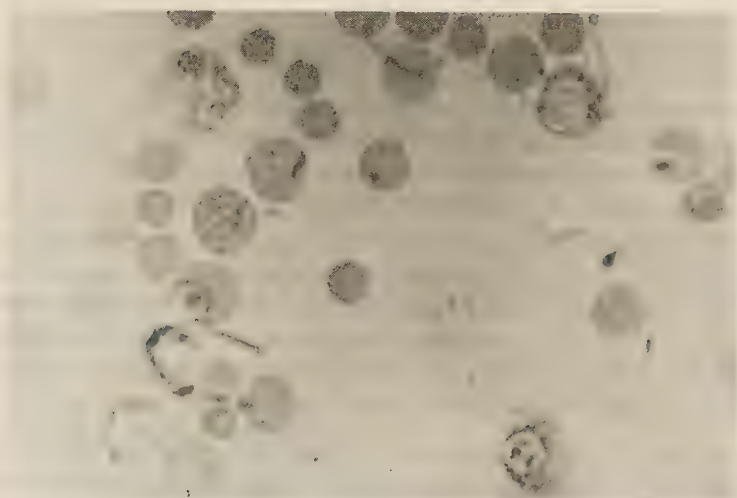


Sternalmarkspunktat bei hamolytischem Ikterus



Sternalmarkspunktat bei hämolytischem Ikterus





Hämolytischer Ikterus (keine Nachfärbung)

Diskussion:

Sowohl in den Normalfällen als auch bei den Verdrängungs- und Eisenmangelsanämieen sowie bei beiden untersuchten Fällen von Polycythämie konnten keine, oder nur so geringe Mengen nichtreticulierter Normoblasten, dass sie zu vernachlässigen waren, nachgewiesen werden.

In 2 Fällen von Plasmocytom und in je 1 Fall von erworbenem bzw. angeborenem hämolytischem Ikterus fanden sich dagegen Werte nicht reticulierter Normoblasten, die bereits die Fehlerbreite der Methode überschreiten dürften. Am auffälligsten war jedoch ein Fall von angeborenem hämolytischem Ikterus im Kindesalter, bei dem wir fast ausschliesslich reife Normoblasten der Klasse C beobachten konnten.

Während die Ergebnisse bezüglich der Polycythämie und des hämolytischen Ikterus mit den von Ungricht gefundenen, differieren, konnte bei der Perniciosa, die auch die einheitlichsten Resultate liefert, eine Übereinstimmung mit den Ergebnissen aller anderen Autoren erzielt werden.

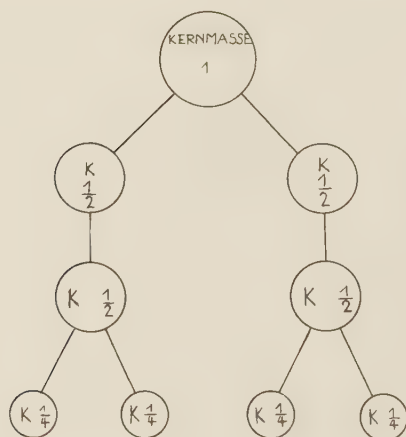
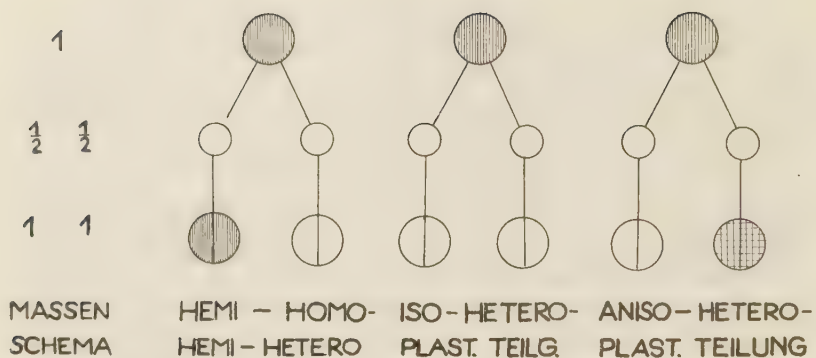
Ungeklärt ist bis jetzt weitgehend die Ursache dieser Entwicklungsstörung, die offensichtlich keineswegs für die perniciöse Anämie spezifisch ist, jedoch bei ihr obligatorisch auftritt, während sie bei Polycythämie (Ungricht), Plasmocytom sowie angeborenem und erworbenem hämolytischem Ikterus fakultativ zu sein scheint. Gegen die Annahme von M. Ungricht, dass zum Mindesten bei der Polycythämie der fehlende Knochenmarksreiz wegen eines Überangebotes an Erythrozyten in der Peripherie für diese Entwicklungsstörung verantwortlich sei, spricht vor allem die Vielseitigkeit der zu Grunde liegenden Krankheitsbilder. Es ist nicht einzusehen, warum bei der Polycythämie der Wirkungsmechanismus ein völlig anderer sein soll, als bei den übrigen Krankheitsbildern; denn nur bei der Polycythämie könnte man von einem mangelnden Knochenmarksreiz sprechen. Es liegt vielmehr nahe, eine gemeinsame Ursache für diese Phänomen zu suchen. Als Prinzip für das Vorkommen des nicht reticulierten Normoblasten kämen Störungen der Milzfunktion oder Zellteilungsstörungen des Normoblasten in Frage.

Für eine Milz - Dysfunktion spräche vor allem die Tatsache, dass die beobachteten Krankheitsbilder mit einer Splenomegalie einhergehen. Die Milz spielt ja bei der Entwicklung des Erythrozyten und dessen Abbau eine

entscheidende Rolle, die uns in vielem allerdings noch unklar ist.

Für das Vorliegen einer Zellteilungsstörung spräche vor allem das häufige Vorkommen von zerklüfteten Kernen und von Jolly Körperchen in fast allen beobachteten Fällen in denen nicht retikulierte Normoblasten beobachtet wurden. Nach Weicker ist der Entkernungsprozess des Normoblasten ein Kernteilungsäquivalent, dem ebenso wie bei der normalen Kernteilung ein Zellteilungsakt folgen muss. Dieser wird in der Reticulozytenteilung gesehen. Die biochemischen Voraussetzungen dafür könnten gegeben sein. Der Reticulozyt enthält Ribosepolynukleide, Desoxyribosenukleotide und Adenosintriphosphorsäure. Der Hämoglobingehalt des reifen Reticulozyten ist etwa doppelt so gross wie der des Erythrozyten. (Weicker, Wild und Erbsen, Rappoport, Guest und Wing). Im übrigen muss nun zunächst einmal näher auf die Vorgänge bei der Zellteilung eingegangen werden.

Eine Zellteilung, bei der beide Tochterzellen strukturell und quantitativ zu isomorphen Gebilden heranwachsen, nennen wir homoplastisch. Dagegen heissen Teilungen, deren eine oder zwei Tochterzellen strukturell von der Mutterzelle abweichen heteroplastische Teilungen. Streng genommen, kann man 3 Teilungsarten unterscheiden: eine hemi- homo- hemi- heteroplastische, eine iso- heteroplastische und eine aniso- heteroplastische. Die erstere entspricht sinngemäss einer halb generativen, halb differenzierenden Teilung, bei der auf der einen Seite die Matrix erhalten bleibt, auf der anderen ein Differenzierungsakt erfolgt. (Siehe Abbildung). Ein weiteres Prinzip ist das der Suczedanteilung, man könnte auch von einer aplastischen Teilung sprechen, weil bei diesem Prinzip die Tochter- oder Enkelzelle einer bzw. mehrerer Teilungen in sa. stets die gleiche Zell- und Kernmasse besitzt wie die Mutterzelle. (Siehe Abbildung). Auch eine Kombination einer homo- und einer aplastischen Teilung ist denkbar. Sie entspräche einer halb generativen, halb nicht differenzierenden Teilung und müsste sinngemäss als hemi-homo- hemi-aplastische Teilung bezeichnet werden. (Weicker). Unter Endomitose verstehen wir eine Teilung, die nicht zu einer Verdoppelung der Zellzahl, sondern nach Verdoppelung des Chromosomensatzes zu einer Verdoppelung des Volumens der Zelle führt. Es kommt dabei also nicht zu einer Auflösung der Zellmembran. Der Vorgang dieser Teilung stellt etwas Besonderes dar, weil er das Gesetz der Konstanz des Chromosomensatzes durchbricht. Aus den normalen diploi-



HEMI-HOMO - PLASTISCHE TEILUNG

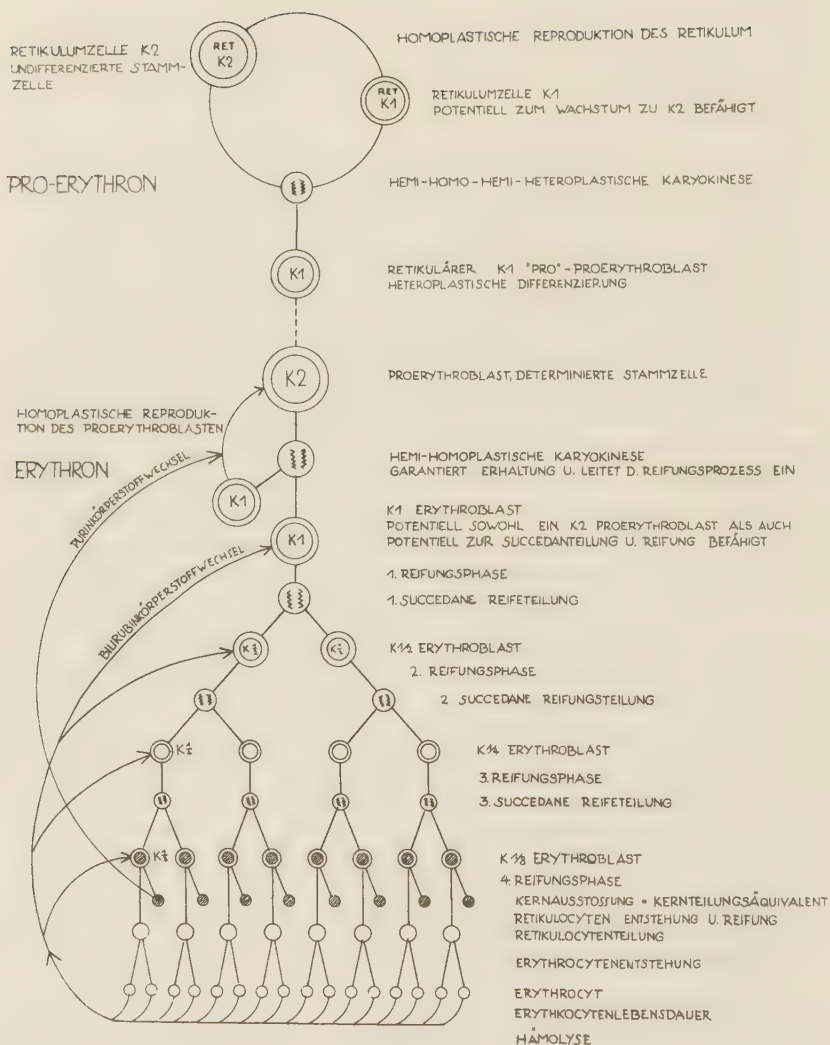
NACH WEICKER

den Zellen werden tetra-, okto- und noch höhere polyploide Zellen. Der Begriff der Polyploidie bezieht sich auf die Zahl der Chromosomen und nicht auf deren Volumen oder die Grösse bzw. das Volumen des Zellkerns.

Diese, in der Hämatologie bisher wenig berücksichtigten, biologisch allgemein bekannten Definitionen haben ihre Berechtigung, wenn man die einzelnen Zellteilungsarten der Markzellen beobachtet. Als erster hat sich Rohr grundsätzliche Gedanken über die verschiedenen Teilungsarten der hämatologischen Zellsysteme gemacht. Zahlreiche andere Hämatologen, besonders Zuelzer, Schwarz, Leibetseder und Wolfers sind seinen Vorstellungen gefolgt und haben diese Forschungen vorangetrieben. Weicker gelang es schliesslich, die Diskrepanz aufzulösen, die zwischen den auf verschiedenen Wegen gewonnenen Ergebnissen bestand. Nach ihm teilt sich der Proerythroblast hemi- homoplastisch, d.h. eine seiner Tochterzellen wird wieder Proerythroblast, die andere leitet den erythroblastischen Reifungsprozess ein. Gestützt wurde die von Weicker errechnete, differente prospektive Potenz der Proerythroblasten und Erythroblastenteilung durch die Ergebnisse der von Kinoshita und Ohno durchgeführten Chromosomenzählungen. Die Erythroblasten selbst gliedern sich in 4 Generationen, die durch 3 sukzedane Reifeteilungen ineinander übergehen. Diese Teilungen sind Sukzedanteilungen, wenn man nur die Kernvolumenverhältnisse berücksichtigt. Bezüglich der Plasmamasse sind sie das nicht, weil sich nachweisbar während der Interphasen ein Massenzunehmungsprozess abspielt, der mehr oder weniger der Hämoglobinisierung oder plasmatischen Reifung korreliert sein muss. Nach den Beobachtungen Weickers scheint es ausserdem so zu sein, dass unter bestimmten Umständen aus einzelnen Reticulumzellen Proerythroblasten entstehen und dass gleichzeitig Reticulumzellteilungen auftreten. Diese müssen nach ihrer prospektiven Potenz hemi- homo- hemi- heteroplastische Teilungen sein. (Siehe Abbildung).

Als auslösendes Moment für die Zellteilung betrachtet man heute die Verdoppelung der Desoxyribonukleinsäure des Kerns. (Mirsky, Jakobson und Webb).

Kann sich eine Zelle aus irgendwelchen Gründen nicht teilen, obwohl ihr Kern den Teilungsablauf durchschritten hat, so entstehen mehrkernige Riesenzellen. Unterbleibt schliesslich die Kernteilung, obwohl die



DAS AUS QUANTITATIVEN FAKTEN ERRECHNETE TEILUNGSMODELL DER ERYTHROPOESE NACH WEICKER

KERNKLASSENBEZEICHNUNG NACH LEIBTSEDER K1=KERNMASSE 1
K1/2=KERNMASSE 1/2 U.S.W.

Zelle zur Teilung angesetzt hat, so entsteht in diesem Fall eine einkernige Riesenzelle. Ihr Volumen wird mit der Zeit auf das zwei-, evtl. das vier- bis achtfache der Mutterzelle anwachsen. Mit dem Nachweis der Möglichkeit einer Riesenzellentstehung aus einer Zellteilungsstörung verkoppelt sich mit dem Problem der gestörten Zellteilung das der Polyploidie. Weicker leitet innerhalb des biologischen Ablaufes der Erythropoese vier Teilungsstörungen logisch ab: eine Störung der erythroblastischen Sukzedanteilungen, eine Störung der hemi- homoplastischen Teilung des Proerythroblasten, eine Störung der fakultativen hemi-homo-, hemi, heteroplastischen Teilung der Reticulumzelle und eine Zellteilungsstörung bei erhaltener Kernteilungsfähigkeit.

In diesem Rahmen braucht nur auf die Teilungsstörung der Sukzedanteilungen eingegangen werden. Sie führt zu charakteristischen Folgen: Die Erythroblastengenerationen K 1 - K 1/8 werden immer spärlicher, weil die basophilen K 1 Erythroblasten, die sich dreifach sukzedan teilen sollten, homoplastisch zu K 2 Zellen regenerieren. Die Kernvoluminaverteilungskurve wird zum Spiegelbild der Normkurve, weil die Erythroblasten mit den grossen Kernvolumina an Zahl ebenso zunehmen, wie jene mit den kleinen sich vermindern. Derartige Kurven finden sich regelmässig bei der perniziösen Anämie. Es liegt daher nahe, bei dieser Anämie einen vollständigen Stop der 3 Sukzedanteilungen als pathogenetisches Prinzip anzunehmen, einen "division arrest" und keinen "maturation arrest". (Weicker und Scharffenberger). Die Megaloblastenbildung ist die Resultante aus diesem Teilungsstop und gleichsam einer kompensatorischen Hämoglobinisierung, der sich in den Generationen K 1 und K 2 reproduzierenden Erythroblasten.

Das Auftreten von Riesenzellen, ebenfalls ein Symptom einer Kernteilungsstörung, kann durch eine überschüssende homoplastische, endomitotische Volumenverdoppelung einzelner Proerythro- bzw. Promegaloblasten erklärt werden. Auch die zahlreichen Mitoseatypien - gerade der reiferen Zellen (Fieschi 1940) sind durch das Vorliegen einer Teilungsstörung hinreichend begründet.

Eine Parallelerscheinung in der Granulopoese ist das Auftreten übersegmentierter Granulozyten im peripheren Blut bei der Perniciosa. Die übergrossen Metamyelozyten und Stabkernigen tragen die doppelte Anzahl von Segmentanlagen wie die physiologischen Granulozyten. (Weicker).

Zusammenfassend kann wohl gesagt werden, dass es sich bei der perniziösen Anämie um eine Zellteilungsstörung des Normoblasten handelt, die bekanntlich durch das Fehlen des Vitamin B₁₂ ausgelöst wird. Dadurch kommt es zu einem Kernteilungsstop, der eine Verschiebung des zeitlichen Zusammenhanges zwischen Sgf und Kern bedingt. Es kann weiter angenommen werden, dass auch bei anderen Störungen des blutbildenden Systems Kernteilungsstörungen vorkommen, die im Bereich der Ausreifung des Normoblasten liegen. Ihr Wesen mag wohl teilweise durch einen Mangel an Wirkstoffen bedingt sein, die durch eine abnorme Beanspruchung durch pathologische Vorgänge erschöpft wurden. Auch diese führen dann wieder zu Kernteilungsstörungen im Sinne einer Nicht-Ausstossung des Normoblastenkernes. Das führt dann dazu, dass sich die zeitliche Korrelation zwischen Sgf und Kern verschiebt und es dann zu reifen Normoblasten kommt, die keine Vitalgranulierung mehr aufweisen. Das Vorkommen nicht retikulierter Normoblasten kann also als direkter Gradmesser für Kernteilungsstörungen bzw. Entkernungsstörungen des Normoblasten dienen.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. Dr. G. Bodechtel danken für die Möglichkeit an seiner Klinik zu arbeiten und für die Erteilung des Votum informativum.

Mein Dank gilt besonders auch Herrn Dr. H. Borchers für die Stellung des Themas, seine Mithilfe bei der Ausarbeitung und die Überlassung der Sternalmarkspunktate.

L I T E R A T U R

- Bargmann: Lehrbuch der Histologie.
- Bernstein, R.: Nature, 172 (1953) 911.
- Bessis, M.: Traité de Cytologie Sanguine, Mason et Cie
Paris, 1954.
- Borsook, H., Deasy, C.L., Haagen-Smit, Keighly, G., und Lowy, P.H.:
J. Biol. Chem. 196 (1952) 669.
- Borsook, H. und Kruh: Nature 175 (1955) 386.
- Brecher: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. NY 69 (1948) 89.
- Buding: A. Z. f. ges. Inn. Med. (1947) 164.
- Coutelle, R., Rappoport, S.:
Naturwiss. 42 (1955) 127.
- Dustin, jr., P.: Sang. 15 (1942) 193.
- Fieschi, A.: Erg. inn. Med. 59 (1940) 382.
- Heath und Daland: Arch. int. med. 46 (1930) 533.
- Heilmeyer: Deutsch. Arch. f. inn. Med. 171 (1931) 123.
- Heilmeyer: Deutsch. Arch. f. inn. Med. 172 (1932).
- Heckner: Acta hämat. 11 (1954) 339.
- Holloway, B.W. und Rippley, H.S.:
J. Biol. Chem. 196 (1952) 695.
- Jung, F., Rind und Stobbe: Folia hämat. 75 (1958) 295.
- Jung, F., Mathies und Onnen:
Arch. exp. Path. u. Pharm. 222 (1954) 474.

- Kinkel, K. und Hofer: Virchows Arch. 306 (1940) 228.
- Kinkel, K. und Dierks: Msch.f. Kinderheilk. 67 (1936) 229.
- Kinkel, K. und Kinkel-Dierks:
Msch.f. Kinderheilk. 77 (1939) 153.
- Kinkel, K. und Kinkel-Dierks:
Virchows Arch. 307 (1940) 212.
- Kinkel, K., Hofer und Kinkel-Dierks:
Virchows Arch. 307 (1940) 136.
- Kinosita, R.S., Ohno und Ward, J.P.:
Naturwiss. 41 (1954) 99.
- Koritz, S.B. und Chantrenne, H.:
Biochem. Biophys. acta, 13 (1954) 209.
- Kosenow, W.: Acta hämat. 7 (1952) 360.
- Lang, K.: Handb. d. ges. Hämatol. (1958) 280.
- Leibetseder, F.: Wien. Zschr. inn. Med. 29 (1948) 379.
- Leibetseder, F.: Handb. d. ges. Hämatol. (1958) 178.
- Livadas, K.: Fol. hämatol. 49 (1933) 365.
- Morawitz und Denecke: Handb. d. inn. Med. 4 (1926) 53.
- Morawitz und Pratt: Dtsch. Arch. f. g. Path. 60 (1909) 298.
- Pepper: Acta int. med. 30 (1922) 801.
- Peters: Moosburger Symposion, 1953.
- Plum, P.: Acta hämatol. 1 (1948) 317.
- Plum, P.: Acta physiol. scand. 5 (1942) 164.
- Rappoport, S. und Hofmann, E.C.G.:
Biochem. Zschr. 326 (1955) 493.
- Riddle: Arch. int. Med. 46 (1930) 365.
- Rohr, K.: Acta hämatol. 1 (1948) 98.

LEBENS LAUF

Ich wurde am 20.2.1934 als erstes Kind des Facharztes für innere Medizin Dr. Dr. Felix Oefelein und dessen Ehefrau Marianne geb. Bessler in Chemnitz geboren. Im Jahre 1938 siedelten meine Eltern nach Garmisch-Partenkirchen über. Ich besuchte dort 4 Jahre die Volksschule und anschließend bis zur Reifeprüfung im Jahre 1952 die Oberrealschule.

Im Wintersemester 1952/53 begann ich das Studium der Medizin an der Ludwig - Maximilians - Universität in München. Im Frühjahr 1955 bestand ich dort das Physikum. Meine klinischen Studien begann ich mit je einem Semester in Innsbruck und Würzburg, um sie dann in München wieder fortzusetzen. Dort beendete ich auch mein Studium mit dem Medizinischen Staatsexamen am 3. Juni 1958. Vom 15. Juni bis 15. Dezember 1958 arbeitete ich als Medizinalassistent am Krankenhaus München - Nord unter Herrn Professor Dr. von Seemen. Seit 7. Januar 1959 bin ich an der kinderchirurgischen Abteilung des Dr. von Haunerschen Kinderspitals unter Professor Dr. Oborniedermayr tätig.

